

ADHD症状を引き起こす細胞内の分子メカニズム

萩原 真

1.はじめに

近年、発達障害という言葉を見たり聞いたりすることが増えてきた。発達障害は、生まれつき脳の機能不全により「社会性の障害」、「コミュニケーションの障害」、「想像力の障害」などを伴う。発達障害のある人は学校や社会に適応できず、生きづらいつと感ずることがある。発達障害は、症状や特徴からADHD（注意欠陥・多動性障害）、ASD（自閉症スペクトラム、アスペルガー症候群・広汎性発達障害）、LD（学習障害）/SLD（限局性学習症）、DCD（発達性協調運動障害）などに分類されている。診断は、医師によって行われ、薬剤による治療が必要となることがある。

最近の研究では、発達障害の原因となる遺伝子やバイオマーカー特定され、分子レベルで発達障害のメカニズムが明らかになってきている¹⁻⁶⁾。本稿では、最初にADHDについて説明し、その後、最近明らかになったフリッパーゼ（細胞膜におけるリン脂質移動に関わるタンパク質）ATP9A（ATPase phospholipid transporting 9A）（詳細は3-1で説明）の機能障害が、低分子量Gタンパク質Rab5とRal1の機能に影響し、ADHDの特徴をもたらすメカニズム⁷⁾について概説する。

2.ADHD（注意欠陥・多動性障害）

ADHDは、「不注意」と「多動・衝動性」が、主たる特徴の発達障害である。日常生活において、ひとつのことに集中できない、じっとしていることができない、考えないで衝動的に行動してしまう、順序立てて行動することが苦手であるなどといったことがある場合はADHDの疑いがある。ADHDの人は、学校、家庭、職場などにおいて適応が困難な場合に、医師によって診断される。厚生労働省e-ヘルスネットにおけるADHDの診断基準は以下のようになっている（①～⑤は厚生労働省e-ヘルスネット ADHD（注意欠如・多動症）の診断と治療より抜粋）⁸⁾。

- ①「不注意（活動に集中できない・気が散りやすい・物をなくしやすい・順序だてて活動に取り組めないなど）」と「多動-衝動性（じっとしてられない・静かに遊べない・待つことが苦手で他人のじゃまをしてしまうなど）」が同程度の年齢の発達水準に比べてより頻繁に強く認められること
- ②症状のいくつかが12歳以前より認められること
- ③2つ以上の状況において（家庭、学校、職場、その他の活動中など）障害となっていること
- ④発達に応じた対人関係や学業的・職業的な機能が障害されていること
- ⑤その症状が、統合失調症、または他の精神病性障害の経過中に起こるものではなく、他の精神疾患ではうまく説明されないこと

ADHDの診断は、行動上の特徴に基づいて行われ、医学的な検査は確立されていない。従って、一部の精神疾患や身体疾患あるいは、診断時の環境などによる影響でもADHDと同じような症状を呈することもあるため、医師は慎重に診断する必要がある。

ADHDは、しばしばLD（知的障害）を併発していることが多いため、ADHDとLDを明確に区別することは困難である。LDは、おおむね18歳までに現れ、日常生活に支障が生じているため、何らかの特別の援助を必要とする状態と定義されている⁹⁾。知的障害であるかどうかの判断基準は、以下のようになっている（①と②は知的障害児（者）基礎調査：調査の結果 | 厚生労働省より）⁹⁾。

①「知的機能の障害」について

標準化された知能検査（ウェクスラーによるもの、ビネーによるものなど）によって測定された結果、知能指数（IQ）がおおむね70までの者。

②「日常生活能力」について

日常生活能力（自立機能、運動機能、意思交換、探索操作、移動、生活文化、職業等）の到達水準が総合的に同年齢の日常生活能力水準よりも低い者（判断基準は別記。別記は省略する）。

はぎわら まこと

〒950-8680 新潟県新潟市東区海老ヶ瀬471
新潟県立大学 人間生活学部 健康栄養学科
hagimako@unii.ac.jp

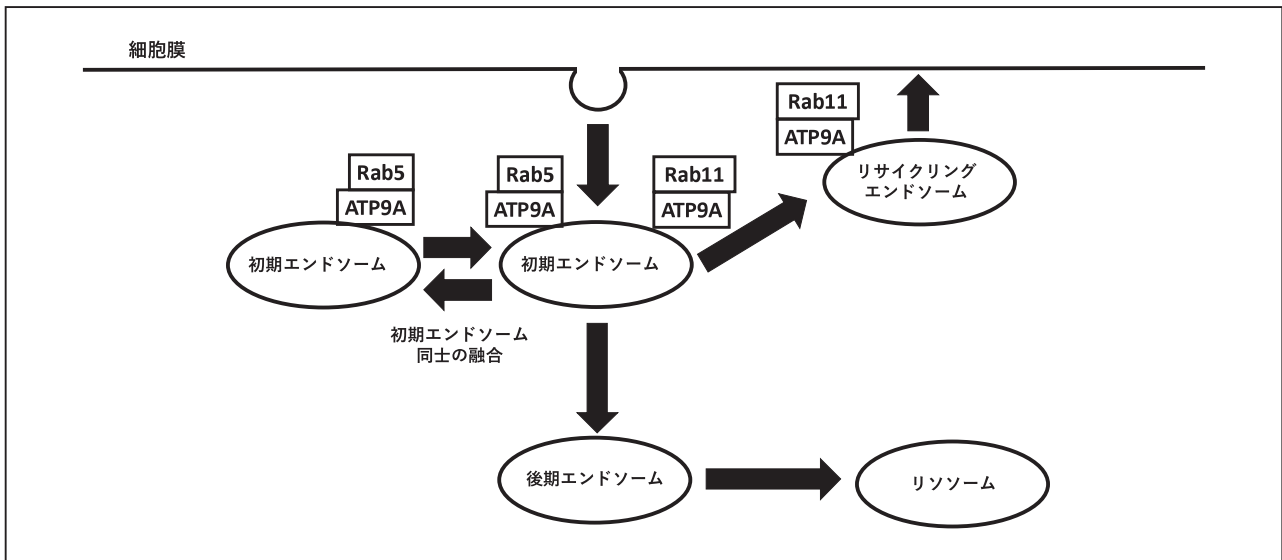


図 ATP9AとRab5、Rab11によるADHDのメカニズム ATP9Aは、Rab5とRab11に作用し、Rab5とRab11の活性化に関わる。ATP9AがRab5と相互作用する時、初期エンドソーム同士の融合に参与するものと推察される。ATP9AがRab11と相互作用する時、初期エンドソームからリサイクリングエンドソームを経由し、細胞膜への小胞輸送（リサイクリング経路）を調節している。ATP9Aの機能障害は、Rab5やRab11による小胞輸送機構を狂わせることによって、神経伝達などの異常を引き起こし、ADHDの特徴がもたらされるものと考えられる。補足として、後期エンドソーム/リソソーム経路は、物質をリソソームに運び分解する経路である。Mengらの論文では、ATP9Aは後期エンドソーム/リソソーム経路には関与しないとしている。

ADHDと診断されるとメチルフェニデート、アトモキセチン、guanfacin、リスペキサメフェタミンなどの薬剤が処方されることがある。ADHDの原因の一つは、脳の前頭葉や線条体における神経伝達物質ドーパミンの機能障害が原因の一つであると考えられている。しかしながら、詳細な分子メカニズムは不明な点が多く、ADHD原因遺伝子の特定やADHDに関わる因子の解析が行われているところである。

3. ADHD患者より明らかになったATP9AとRab5、Rab11による細胞内における分子メカニズム

3-1 ATP9AとRab5、Rab11の機能

細胞と細胞外あるいはオルガネラ（細胞小器官：細胞内で一定の機能を果たす膜で仕切られた構造体の総称）と細胞質を仕切っている生体膜の脂質二重層は、ホスファチジルコリン、スフィンゴミエリン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルセリンなどのリン脂質やコレステロールなどで構成されている。脂質二重層は、細胞膜の外側あるいはオルガネラの外側を外葉といい、細胞膜の内側あるいはオルガネラの内側を内葉という。外葉のリン脂質が内葉へと移動することはフリップと呼ばれ、内葉のリン脂質が外葉へと移動することはフロップと呼ばれており、外葉と内葉の分子の入れ替えをフリップフロップ運動という。ATP9Aは、P4-ATPaseに分類されているフリッパーゼである¹⁰。フリッパーゼは、

膜脂質を外葉から内葉へと転移させる機能を有するタンパク質である。P4-ATPaseの機能障害による結果として、神経機能障害¹¹、糖尿病¹²、肝機能障害¹³、免疫力低下¹⁴、精子の受精能力の低下¹⁵などが報告されている。

低分子量Gタンパク質Rab5は、細胞膜と初期エンドソーム（エンドサイトーシスによって取り込まれた物質を選別するオルガネラ）に局在し、エンドサイトーシスの調節を行う因子である¹⁶⁻²⁸。エンドサイトーシスは、細胞膜が陥入して小胞を形成し、細胞外から細胞内へと物質を取り込む機構である。また、低分子量Gタンパク質Rab11はリサイクルエンドソームに局在し、初期エンドソームから細胞膜への小胞輸送（リサイクリング経路）を調節している因子である²⁵。また、近年の研究では、Rab11は、ゴルジ体から細胞膜への小胞輸送（エキソサイトーシス）を調節していることが明らかになってきている²⁹。

3-2 ADHDにおけるATP9AとRab5、Rab11

中国の研究グループが、ATP9AがADHDの原因遺伝子であることを発表した⁷。まず、この研究グループは、ADHDとLDを併発している患者の遺伝子を解析し、ATP9Aに変異があることを明らかにした。このことにより、ADHDとATP9Aの関連性について詳細に解析を行った。まず、ATP9A遺伝子が欠損し、ATP9Aが発現していないATP9Aノックアウトマウスを用いて解析し

た。ATP9A ノックアウトマウスの寿命は平均で252.5日であり、正常マウスの627日と比較して、半分よりも短く短命であった。さらに、筋力が弱く、記憶障害と多動性障害が認められADHD様とLD様の両方の性質を示した。また、ATP9A ノックアウトマウスは、不妊で繁殖能力が著しく低いことも明らかとなった。次に、ATP9A ノックアウトマウスの脳について解析を行った。そのマウスの脳の海馬においては、ATP9A は、神経細胞の神経突起の形態維持、シナプスにおける神経伝達、細胞の生存に関わることが示された。

次にATP9A を発現しているマウスの肝臓より粗エンドソーム（純度が低いエンドソーム）を生化学的に調製し、タンパク質の発現について解析を行うと、ATP9A は、エンドソームに局在することが知られているRab5、Rab11、Rab7と同様に粗エンドソームに局在することが明らかとなった。神経由来の培養細胞を用いた実験では、ATP9A は、初期エンドソーム、後期エンドソーム、リサイクリングエンドソームに局在し、それ以外のオルガネラには局在しなかった。これらのことは、ATP9A が、エンドサイトーシスやリサイクリング経路に関与している可能性が示された。

次に、ATP9A とリサイクリング経路との関連性について、神経由来の培養細胞を用いて解析を行った。その結果、ATP9A をノックダウン（遺伝子の発現量を低下させること）によって発現を低下させた場合とADHDの患者より明らかになったATP9A タンパク質のN末端側より433番目と658番目のシステインが変異したATP9A を培養細胞で発現させた場合ともにリサイクリング経路に異常が認められ、ATP9A がリサイクリング経路において重要であることが示された。さらに、ATP9A はRab5とRab11の活性化に関与することが、培養細胞とATP9A ノックアウトマウスの両方で示されるとともに、ADHDの患者より発見されたATP9A の変異はRab5とRab11の活性化を抑制することが明らかとなった。

Mengらの論文では、データを示してはいないが、Rab5は、初期エンドソーム同士の融合に関わることから²⁵⁾、ATP9Aの機能障害は、Rab5による初期エンドソーム同士の融合を阻害する可能性が考えられる。また、Mengらは、ATP9Aの機能障害は、リサイクリング経路を阻害していることを明らかにしている。これらのことより、ATP9Aの機能障害が、エンドサイトーシスとリサイクリング経路を狂わせることによって、ADHDの特徴がもたらされるものと考えられる（図）。

4.まとめ

本稿では、ATP9A 遺伝子がADHDに関わることを概説した。この論文では、ATP9Aによるフリップフロップ運動については解析していないが、ADHDにおける新たな分子メカニズムが明らかになり、この論文はADHDの治療法の確立に向けた重要な発見であると考えられる。先天的なADHDは、遺伝子の変異しているため根本的に治療することは現在の医療技術では不可能であるが、この研究によってATP9Aが調節しているエンドサイトーシスとリサイクリング経路を標的として、ADHDの症状軽減のための薬剤が見つかる可能性が期待される。ADHD患者のQOL（生活の質）向上のために、今後の研究成果を待ち望む。

参考文献

- 1) Cortese S, Solmi M, Michelini G, et al. Candidate diagnostic biomarkers for neurodevelopmental disorders in children and adolescents: a systematic review. *World Psychiatry*. 2023; 22: 129-49.
- 2) Custodio RJP, Kim M, Chung YC, et al. Thrsp Gene and the ADHD Predominantly Inattentive Presentation. *ACS Chem Neurosci*. 2023.
- 3) Herborg F, Andreassen TF, Berlin F, et al. Neuropsychiatric disease-associated genetic variants of the dopamine transporter display heterogeneous molecular phenotypes. *J Biol Chem*. 2018; 293: 7250-62.
- 4) Yuen EY, Yan Z. Cellular mechanisms for dopamine D4 receptor-induced homeostatic regulation of alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA) receptors. *J Biol Chem*. 2011; 286: 24957-65.
- 5) Tamada K, Fukumoto K, Toya T, et al. Genetic dissection identifies Necdin as a driver gene in a mouse model of paternal 15q duplications. *Nat Commun*. 2021; 12: 4056.
- 6) Fujitani M, Zhang S, Fujiki R, et al. A chromosome 16p13.11 microduplication causes hyperactivity through dysregulation of miR-484/protocadherin-19 signaling. *Mol Psychiatry*. 2017; 22: 364-74.
- 7) Meng T, Chen X, He Z, et al. ATP9A deficiency causes ADHD and aberrant endosomal recycling via modulating RAB5 and RAB11 activity. *Mol Psychiatry*. 2023: 1-13.
- 8) 厚生労働省e-ヘルスネット ADHD（注意欠如・多動

- 症) の診断と治療
- 9) 知的障害児 (者) 基礎調査 : 調査の結果 | 厚生労働省.
 - 10) Takatsu H, Baba K, Shima T, et al. ATP9B, a P4-ATPase (a putative aminophospholipid translocase), localizes to the trans-Golgi network in a CDC50 protein-independent manner. *J Biol Chem.* 2011; 286: 38159-67.
 - 11) Levano K, Punia V, Raghunath M, et al. Atp8a1 deficiency is associated with phosphatidylserine externalization in hippocampus and delayed hippocampus-dependent learning. *J Neurochem.* 2012; 120: 302-13.
 - 12) Dhar MS, Sommardahl CS, Kirkland T, et al. Mice heterozygous for Atp10c, a putative amphipath, represent a novel model of obesity and type 2 diabetes. *J Nutr.* 2004; 134: 799-805.
 - 13) Cai SY, Gautam S, Nguyen T, et al. ATP8B1 deficiency disrupts the bile canalicular membrane bilayer structure in hepatocytes, but FXR expression and activity are maintained. *Gastroenterology.* 2009; 136: 1060-9.
 - 14) Siggs OM, Arnold CN, Huber C, et al. The P4-type ATPase ATP11C is essential for B lymphopoiesis in adult bone marrow. *Nat Immunol.* 2011; 12: 434-40.
 - 15) van der Mark VA, Elferink RP, Paulusma CC. P4 ATPases: flippases in health and disease. *Int J Mol Sci.* 2013; 14: 7897-922.
 - 16) Dowler BC. Endocytosis : structural components, functions and pathways. Chapter 11 Rab5 Mediated Caveolae Endocytosis. Yuji Yamamoto, Tadahiro Tadokoro, Makoto Hagiwara.; Nova Science publishers; 2010: 211-221.
 - 17) Hagiwara M, Kobayashi K, Tadokoro T, et al. Rab5 affinity chromatography without nonhydrolyzable GTP analogues. *Z Naturforsch C J Biosci.* 2009; 64: 303-6.
 - 18) Hagiwara M, Kokubu E, Sugiura S, et al. Vinculin and Rab5 complex is required [correction of required]for uptake of Staphylococcus aureus and interleukin-6 expression. *PLoS One.* 2014; 9: e87373.
 - 19) Hagiwara M, Komatsu T, Sugiura SS, et al. POT1b regulates phagocytosis and NO production by modulating activity of the small GTPase Rab5. *Biochem Biophys Res Commun.* 2013; 439: 413-7.
 - 20) Hagiwara M, Matsushita K. Epigallocatechin gallate suppresses LPS endocytosis and nitric oxide production by reducing Rab5-caveolin-1 interaction. *Biomed Res.* 2014; 35: 145-51.
 - 21) Hagiwara M, Matsushita K. Synthetic cell-permeable caveolin-1 scaffolding domain peptide activates phagocytosis of Escherichia coli by regulating Rab5 activity. *Z Naturforsch C J Biosci.* 2020; 75: 333-7.
 - 22) Hagiwara M, Shinomiya H, Kashihara M, et al. Interaction of activated Rab5 with actin-bundling proteins, L- and T-plastin and its relevance to endocytic functions in mammalian cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2011; 407: 615-9.
 - 23) Hagiwara M, Shirai Y, Nomura R, et al. Caveolin-1 activates Rab5 and enhances endocytosis through direct interaction. *Biochem Biophys Res Commun.* 2009; 378: 73-8.
 - 24) Kato Y, Hagiwara M, Ishihara Y, et al. TNF-alpha augmented Porphyromonas gingivalis invasion in human gingival epithelial cells through Rab5 and ICAM-1. *BMC Microbiol.* 2014; 14: 229.
 - 25) Stenmark H. Rab GTPases as coordinators of vesicle traffic. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2009; 10: 513-25.
 - 26) 萩原 真, 小林 謙一, 田所 忠弘, et al. Rab5結合因子同定のための迅速且つ簡便なFar-western blotting. *東京農業大学農学集報.* 2009; 53: 322-6.
 - 27) 萩原 真, 松下 健二. 低分子量Gタンパク質Rab5によるエンドサイトーシス制御機構. *人間生活学研究.* 2021: 39-47.
 - 28) 萩原 真, 松下 健二. 細胞膜透過性caveolin-1スキャフォールドイングドメインペプチドによるファゴサイトーシスの活性化. *人間生活学研究.* 2021: 49-57.
 - 29) Takahashi S, Kubo K, Waguri S, et al. Rab11 regulates exocytosis of recycling vesicles at the plasma membrane. *J Cell Sci.* 2012; 125: 4049-57.